NIQUITIN

NIQUITIN

(GLAXOSMITHKLINE CONSUMER HEALTHCARE)

XIII L

Dénomination:
NIQUITIN
NIQUITIN CLEAR

Titulaire d'enregistrement:
GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a., Rue du Tilleul 13, 1332 Genval.

Fabricant:
Cardinal Health (UK).

Composition:
NiQuitin/NiQuitin Clear est un dispositif transdermique libérant la nicotine, le principe actif, en continu pendant 24 heures. La composition par unité de surface est la même pour les trois doses. La quantité de nicotine libérée à partir du système (emplâtre, patch) (0,07 mg/cm²/heure) est proportionnelle à sa surface. L'aire de la surface de libération est, respectivement, de 7, 15 et 22 cm^2. La dose absorbée est, respectivement, de 7, 14 et 21 mg par 24 heures.
NiQuitin 7 mg: Nicotine 36 mg — Copolymère d'éthylène-acétate de vinyle — Polyéthylène/aluminium/téréphtalate de polyéthylène — Film de polyéthylène — Polyisobutylène 1.200.000 — Polyisobutylène 35.000 — Film de polyester siliconé — Sunsharp PMS 465 brun.
NiQuitin 14 mg: Nicotine 78 mg — Copolymère d'éthylène-acétate de vinyle — Polyéthylène/aluminium/téréphtalate de polyéthylène — Film de polyéthylène — Polyisobutylène 1.200.000 — Polyisobutylène 35.000 — Film de polyester siliconé — Sunsharp PMS 465 brun.
NiQuitin 21 mg: Nicotine 114 mg — Copolymère d'éthylène-acétate de vinyle — polyéthylène/aluminium/téréphtalate de polyéthylène — Film de polyéthylène —

Polyisobutylène 1.200.000 — Polyisobutylène 35.000 — Film de polyester siliconé — Sunsharp PMS 465 brun.
NiQuitin Clear 7 mg: Nicotine 36 mg — Copolymère d'éthylène-acétate de vinyle — Téréphtalate de polyéthylène/éthylène-acétate de vinyle — Film de polyéthylène — Polyisobutylène 1.200.000 — Polyisobutylène 35.000 — Film de polyester siliconé — Encre blanche (dioxyde de titane E171).
NiQuitin Clear 14 mg: Nicotine 78 mg — Copolymère d'éthylène-acétate de vinyle — Téréphtalate de polyéthylène/éthylène-acétate de vinyle — Film de polyéthylène — Polyisobutylène 1.200.000, polyisobutylène 35.000 — Film de polyester siliconé — Encre blanche (dioxyde de titane E171).
NiQuitin Clear 21 mg: Nicotine 114 mg — Copolymère d'éthylène-acétate de vinyle — Téréphtalate de polyéthylène/éthylène-acétate de vinyle — Film de polyéthylène — Polyisobutylène 1.200.000 — Polyisobutylène 35.000 — Film de polyester siliconé — Encre blanche (dioxyde de titane E171).
NiQuitin/NiQuitin Clear est composé de 4 couches fonctionnelles: — *Une couche extérieure non perméable:* Polyéthylène de densité moyenne/aluminium/téréphtalate de polyéthylène (NiQuitin) Téréphtalate de polyéthylène/vinylacétate d'éthylène (NiQuitin Clear). — *Un réservoir contenant le médicament:* Nicotine et copolymère d'acétate d'éthylène-vinyle. — *Une membrane contrôlant la vitesse de libération:* Polyéthylène haute densité. — *Une couche adhésive:* Poly-isobutylène (de poids moléculaire faible et élevé). — *Une couche protectrice:* Polyester siliconé.

Formes, voies d'administration et conditionnement:
NiQuitin/NiQuitin Clear est un film rectangulaire multi-couches proposé sous différentes formes: 7 mg, 14 mg et 21 mg résorbables en 24 heures. Les systèmes (emplâtres, patches) NiQuitin/NiQuitin Clear sont destinés à une administration transdermique.
Conditionnement.
NiQuitin: boîte de 14 *dispositifs transdermiques* (emplâtres, patches) opaques de couleur rose, emballés individuellement, pour toutes les formes.
NiQuitin Clear 7 mg: boîte de 7 *dispositifs transdermiques* (emplâtres, patches) transparents, emballés individuellement, pour toutes les formes.
NiQuitin Clear 14 et 21 mg: boîte de 7 et 21 *dispositifs transdermiques* (emplâtres, patches) transparents, emballés individuellement, pour toutes les formes.

Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques:
Pharmacologie.
La *nicotine*, qui est le principal alcaloïde du tabac, une substance trouvée à l'état libre dans la nature, est un agoniste des récepteurs à la nicotine situés dans le système nerveux central et périphérique; elle a des effets centraux et cardio-vasculaires marqués.
En cas d'assuétude, le manque de nicotine se traduit par le besoin de fumer, de la nervosité, de l'agitation, de l'irritabilité, une humeur labile, de l'angoisse, de la somnolence, des troubles du sommeil et de la concentration, une augmentation de l'appétit, des plaintes somatiques légères (céphalées, douleurs musculaires, constipation, fatigue) et une prise de poids. Chez certaines personnes, les symptômes de sevrage, comme le besoin d'une cigarette, peuvent être contrôlés par un steady-state sérique inférieur aux taux observés lorsque la personne fume. L'intoxication à la nicotine est caractérisée par des nausées, des douleurs abdominales, des vomissements, de la diarrhée, une hypersudation, un flush, des vertiges, des troubles visuels et auditifs, de la confusion, de la faiblesse, des palpitations, des troubles respiratoires et une hypotension.
Pharmacocinétique.
Après application transdermique, la nicotine est rapidement absorbée à travers la peau. Les concentrations plasmatiques de nicotine atteignent un plateau 2 à 4 heures après la première application de NiQuitin/NiQuitin Clear. Les concentrations plasmatiques restent relativement constantes pendant 24 heures ou jusqu'à ce que le dispositif transdermique (emplâtre, patch) soit ôté. Environ 68 % de la nicotine libérée par le système passent dans la circulation sanguine; le reste s'évapore par les bords du dispositif transdermique (emplâtre, patch). L'application quotidienne continue de NiQuitin/NiQuitin Clear permet d'atteindre un steady-state dose-dépendant dès la deuxième application; les concentrations atteintes sont maintenues pendant 24 heures. Elles sont supérieures de 30 % environ aux doses obtenues après une application unique de NiQuitin/NiQuitin Clear.
Les concentrations plasmatiques de nicotine sont proportionnelles à la dose contenue dans les trois formes de NiQuitin/NiQuitin Clear. Les concentrations moyennes au steady-state sont d'environ 17 ng/ml pour le dispositif transdermique (emplâtre, patch) à 21 mg/jour, 12 ng/ml pour le dispositif transdermique (emplâtre, patch) à 14 mg/jour et de 6 ng/ml pour le dispositif transdermique (emplâtre, patch) à 7 mg/jour. A titre de comparaison, fumer

pendant une demi-heure donne des concentrations plasmatiques moyennes d'environ 44 ng/ml.
Lors de l'inhalation de la fumée de cigarettes, les concentrations plasmatiques de nicotine atteignent un pic marqué, ce qui n'est pas le cas avec NiQuitin/NiQuitin Clear.
Après le retrait du dispositif transdermique (emplâtre, patch) de NiQuitin/NiQuitin Clear, les concentrations plasmatiques de nicotine baissent, avec une demi-vie apparente de 3 heures en moyenne, contre 2 heures après l'administration I.V., suite à l'absorption supplémentaire de nicotine à partir du réservoir cutané. Lors du retrait du dispositif transdermique (emplâtre, patch), les concentrations de nicotine sont impossibles à mesurer chez la plupart des sujets non-fumeurs après 10 à 12 heures.
Après injection intraveineuse de nicotine radio-marquée, la distribution de la radioactivité correspondait à la circulation sanguine, sans qu'il y ait d'absorption sélective par l'un ou l'autre organe.
Le volume de distribution de la nicotine est d'environ 2,5 l/kg. L'élimination se fait principalement par le foie. La clearance moyenne est de 1,2 l/minute: les reins et les poumons métabolisent également la nicotine. On a pu identifier plus de 20 métabolites différents de la nicotine; ils seraient tous inactifs.
Les principaux sont la cotinine et la trans-3-hydroxy-cotinine. Les concentrations plasmatiques de cotinine au steady-state sont 10 fois supérieures à celles de nicotine. La demi-vie de la nicotine varie entre 1 et 2 heures, celle de la cotinine entre 15 et 20 heures.
La nicotine comme ses métabolites sont excrétées par le rein; 10 % environ se retrouvent sous forme inchangée dans les urines. L'élimination via les urines peut atteindre 30 % en cas de diurèse maximale et d'urines extrêmement acides ($pH \leq 5$).
On n'a observé aucune différence au niveau de la cinétique entre les hommes et les femmes à qui on avait administré NiQuitin/NiQuitin Clear. Les sujets masculins obèses présentaient des valeurs AUC et C_{max} inférieures à celles observées chez les sujets de poids normal. La régression linéaire de la surface sous la courbe (AUC) par rapport au poids corporel total présentait le rapport inverse escompté (l'AUC baisse au fur et à mesure que le poids corporel augmente). La cinétique de la nicotine était identique quel que soit l'endroit d'application sur la partie supérieure du corps et sur la partie externe du bras.

Indications:

NiQuitin/NiQuitin Clear est indiqué dans le traitement des symptômes de sevrage à la nicotine apparaissant chez les personnes qui réduisent ou arrêtent leur consommation de tabac. Il est préférable d'associer NiQuitin/NiQuitin Clear à une thérapie comportementale de soutien.

Posologie et mode d'emploi:
NiQuitin/NiQuitin Clear doit être appliqué sur une peau glabre propre et sèche, sur la partie supérieure du corps ou la face externe du bras. La couche protégeant l'adhésif doit être ôtée avant l'application. On changera le dispositif transdermique (emplâtre, patch) toutes les 24 heures; le nouveau système sera appliqué à un endroit différent.
Le schéma ci-dessous est recommandé pendant 8 - 12 semaines:
Dose initiale: un dispositif transdermique (emplâtre, patch) de NiQuitin/NiQuitin Clear 21 mg chaque jour pendant 4 - 6 semaines.
Première diminution de la dose: un dispositif transdermique (emplâtre, patch) de NiQuitin/NiQuitin Clear 14 mg chaque jour pendant 2 - 4 semaines.
Deuxième diminution de la dose: un dispositif transdermique (emplâtre, patch) de NiQuitin/NiQuitin Clear 7 mg chaque jour pendant 2 - 4 semaines.
La dose initiale recommandée chez les patients souffrant de maladie coronarienne est d'un dispositif transdermique (emplâtre, patch) NiQuitin/NiQuitin Clear 14 mg chaque jour pendant 4 - 6 semaines; on passera ensuite à un dispositif transdermique (emplâtre, patch) de NiQuitin/NiQuitin Clear 7 mg chaque jour pendant 4 semaines.
Le dispositif transdermique (emplâtre, patch) doit être laissé en place pendant 24 heures et remplacé tous les jours. *AU COURS DE CE TRAITEMENT, LE PATIENT NE POURRA PRENDRE DE LA NICOTINE SOUS AUCUNE AUTRE FORME*.
NiQuitin/NiQuitin Clear étant un auxiliaire thérapeutique pour arrêter de fumer, les patients candidats à ce type de traitement transdermique doivent vouloir arrêter de fumer; ils doivent le faire immédiatement.
Diminution des doses.
Les patients doivent réduire progressivement les doses de NiQuitin/NiQuitin Clear comme le schéma le prescrit. La dose peut être réduite via l'utilisation de dispositifs transdermiques (emplâtres, patches) plus petits après 4 - 6 semaines. Il est déconseillé d'utiliser les dispositifs transdermiques NiQuitin/NiQuitin Clear pendant plus de 3 mois. Chez les patients utilisant NiQuitin/NiQuitin Clear depuis plus de 3 mois, il faudra envisager la possibilité qu'il utilisent les systèmes comme un substitut de la nicotine dont ils sont

dépendants. Il convient d'évaluer les risques et les avantages d'une cure prolongée.
La plupart des patients traités au moyen de dispositifs transdermiques (emplâtres, patches) qui ont recommencé à fumer l'ont fait dans les 6 mois. Au besoin, il est possible de reprendre une nouvelle cure de NiQuitin/NiQuitin Clear chez les patients qui ont continué à fumer ou qui ont recommencé.

Contre-indications:
NiQuitin/NiQuitin Clear est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité au dispositif transdermique (emplâtre, patch) ou à l'un de ses composants.

Effets indésirables:
Effets locaux.
Les effets secondaires les plus fréquents de NiQuitin/NiQuitin Clear sont un prurit passager, une sensation de brûlure ou de picotement à l'endroit d'application. La plupart des réactions locales sont modérées et disparaissent dès le retrait du dispositif transdermique (emplâtre, patch). Dans quelques rares cas, on a signalé des réactions cutanées de type allergique.
Effets systémiques.
De nombreux effets systémiques observés lors de l'utilisation de dispositifs transdermiques (emplâtres, patches) de nicotine sont liés aux effets pharmacologiques de la nicotine ou du sevrage. Parmi les effets secondaires apparus chez ≥ 3 % des patients et qui pourraient être causés par le dispositif transdermique (emplâtre, patch), on retiendra l'insomnie, les cauchemars, la nervosité, les douleurs (musculaires), la dyspepsie, la pharyngite et une toux fréquente. Les céphalées, l'asthénie, un syndrome grippal, les nausées, les vertiges, la dépression et les troubles du goût sont également fréquents mais il a été impossible d'établir un lien causal entre ces symptômes et l'utilisation de NiQuitin/NiQuitin Clear.

Précautions particulières d'emploi:
Les patients doivent être encouragés à arrêter totalement de fumer dès le début du traitement par NiQuitin/NiQuitin Clear. Les patients doivent savoir que s'ils continuent à fumer lorsqu'ils utilisent le dispositif transdermique (emplâtre, patch), il existe un risque d'effets secondaires en raison des pics de concentration de nicotine supérieurs à ceux obtenus avec le tabac seul. En cas

d'augmentation cliniquement significative des effets cardio-vasculaires ou autres de la nicotine, il convient de réduire les doses ou d'interrompre le traitement. En outre, il est nécessaire d'adapter la posologie d'une série de médicaments administrés de manière concomitante (voir "Interactions").
L'utilisation permanente de NiQuitin/NiQuitin Clear chez les patients qui ont arrêté de fumer est à déconseiller car l'usage chronique de nicotine peut entraîner une toxicité et une assuétude.
NiQuitin/NiQuitin Clear est bien toléré par les patients dont le peau est normale; le dispositif transdermique (emplâtre, patch) peut causer des irritations chez les patients souffrant d'affections cutanées (dermatite atopique ou eczémateuse). En cas de réaction grave ou persistante à l'endroit d'application (érythème grave, prurit ou oedème) ou de réaction cutanée généralisée (urticaire, rash ou éruption cutanée généralisée), les patients devront interrompre immédiatement l'utilisation de NiQuitin/NiQuitin Clear et consulter leur médecin. Les patients souffrant d'une allergie de contact doivent être avertis des risques de réaction grave en cas d'exposition à d'autres produits contenant de la nicotine ou de reprise des habitudes tabagiques.
Les risques liés à la substitution nicotinique chez les patients souffrant de certaines affections vasculaires cardiaques ou périphériques doivent être évalués par rapport aux avantages d'un traitement de substitution pour arrêter de fumer. Ce sont surtout les patients souffrant de maladies coronariennes (antécédents d'infarctus myocardique et/ou angor), de graves troubles du rythme ou d'affections vasospastiques (maladie de Buerger, angor de Prinzmetal) qui doivent être évalués avant d'envisager un traitement de substitution à la nicotine. Parfois, l'utilisation de NiQuitin/NiQuitin Clear provoque l'apparition d'une tachycardie. En cas de symptômes cardio-vasculaires sérieux apparaissant dans le cadre du traitement, on arrêtera immédiatement l'administration de NiQuitin/NiQuitin Clear.
En règle générale, on évitera d'administrer NiQuitin/NiQuitin Clear immédiatement après un infarctus myocardique.
La pharmacocinétique de la nicotine n'a pas été étudiée chez les patients âgés ni chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques.
La nicotine étant fortement métabolisée et la clearance totale étant tributaire de l'irrigation sanguine du foie, on peut s'attendre à ce que les troubles hépatiques aient une influence sur sa cinétique (diminution de la clearance). Seule l'insuffisance rénale grave pourrait avoir une influence sur la clearance de la nicotine ou de ses métabolites de la circulation sanguine.

La nicotine ralentit la guérison des ulcères peptiques; NiQuitin/NiQuitin Clear devra être administré avec la plus grande prudence chez les patients souffrant d'un ulcère peptique actif et uniquement lorsque les avantages liés à son utilisation dans le cadre d'un programme destiné à arrêter de fumer semblent plus importants que les risques.
NiQuitin/NiQuitin Clear sera également utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'hyperthyroïdie, d'un phéochromocytome ou de diabète sucré insulino-dépendant car la nicotine stimule la libération de catécholamines à partir des surrénales.
La substitution nicotinique est un facteur de risque d'hypertension maligne chez les patients souffrant d'hypertension. NiQuitin/NiQuitin Clear devra être administré avec la plus grande prudence chez ces patients et uniquement lorsque les avantages liés à son utilisation dans le cadre d'un programme destiné à arrêter de fumer semblent plus importants que les risques.
Remarque concernant la sécurité des enfants: Les quantités de nicotine que les fumeurs adultes supportent peuvent provoquer des symptômes d'empoisonnement chez l'enfant, avec éventuellement une issue fatale en cas d'application ou d'ingestion de NiQuitin/NiQuitin Clear. C'est pourquoi il faut recommander aux patients de tenir les dispositfs transdermiques (emplâtres, patches) de NiQuitin/NiQuitin Clear utilisés ou non hors de portée des enfants.
Sécurité lors des manipulations.
NiQuitin/NiQuitin Clear peut éventuellement provoquer des irritations cutanées et une sensibilisation par contact. On évitera donc les contacts inutiles avec les systèmes actifs. Lors des manipulations, veiller à ne pas toucher le nez ni les yeux et se laver soigneusement les mains après l'application.

Grossesse et lactation:
Les effets néfastes de la fumée de cigarette chez la mère et l'enfant ont été démontrés à suffisance: faible poids à la naissance, risque accru d'avortement spontané, augmentation de la mortalité périnatale. On ne connaît pas les effets spécifiques de NiQuitin/NiQuitin Clear sur le développement foetal. C'est pourquoi il est préférable d'inciter les patientes enceintes à arrêter de fumer par l'éducation et des techniques comportementales avant d'envisager un traitement pharmacologique. On a signalé des cas d'avortement spontané en cours de traitement par NiQuitin/NiQuitin Clear; il n'est pas possible d'exclure que NiQuitin/NiQuitin Clear y ait joué un rôle. NiQuitin/NiQuitin Clear ne peut être utilisé chez les femmes enceintes - dont certaines n'abandonneront pas la

cigarette - que lorsque les chances d'arrêter de fumer surpassent les risques potentiels liés à l'utilisation du médicament.
On fera preuve de la prudence nécessaire lors de l'administration de NiQuitin/NiQuitin Clear chez les femmes qui allaitent. La nicotine passe dans le lait maternel (le rapport lait/plasma est de 2,9 environ). La nicotine est absorbée per os. Les nourrissons peuvent éliminer la nicotine par l'effet first-pass au niveau du foie mais la clearance est très peu efficace à la naissance. Si NiQuitin/NiQuitin Clear est correctement utilisé, on peut s'attendre à ce que les concentrations de nicotine dans le lait maternel soient inférieures à celles observées lorsque la mère fume puisque les concentrations plasmatiques de nicotine chez la mère sont moins fortes en cas de substitution nicotinique. Il faudra évaluer le risque potentiel d'exposition du bébé à la nicotine contenue dans NiQuitin/NiQuitin Clear par rapport au risque encouru lorsque la mère continue à fumer (tabagisme passif et contamination du lait par d'autres substances contenues dans la fumée) ou lorsqu'elle associe NiQuitin/NiQuitin Clear et la cigarette.

Interactions:
Arrêter de fumer, avec ou sans substitution nicotinique, peut modifier la réponse des anciens fumeurs à certains médicaments administrés de manière concomitante. Il est généralement admis que le fait de fumer augmente le métabolisme et abaisse les concentrations plasmatiques de médicaments tels que la phénacétine, la caféine, la théophylline, l'imipramine, la pentazocine et le phénylbutazone par induction enzymatique. Arrêter de fumer peut provoquer une augmentation des taux plasmatiques de ces médicaments. Il peut également être nécessaire de réduire les doses d'insuline, l'absorption de l'insuline administrée par voie sous-cutanée étant augmentée. On a également signalé d'autres effets liés au tabac qui n'ont aucun rapport avec l'induction enzymatique: diminution de l'effet diurétique du furosémide, diminution du débit cardiaque et diminution de l'action antihypertensive du propranolol, ce qui peut également être dû aux effets hormonaux de la nicotine. Ces effets sont réversibles lorsque le patient arrête de fumer.
Le fait de fumer comme les autres formes d'administration de la nicotine peut augmenter les taux sériques de cortisol et de catécholamines. Il convient d'éventuellement adapter un traitement à base d'agonistes ou d'antagonistes adrénergiques en fonction des modifications du traitement nicotinique ou du tabagisme du patient.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines:
Pas de précautions spéciales.

Surdosage:
Signes et symptômes d'intoxication aiguë à la nicotine.
Pâleur, nausées, hypersialorrhée, douleurs abdominales, vomissements, diarrhée, sueurs froides, céphalées, vertiges, tremblements, troubles visuels et auditifs, confusion, faiblesse extrême. Un surdosage grave peut provoquer un état de prostration, une hypotension et une insuffisance respiratoire. Les doses létales provoquent rapidement des convulsions; la mort survient suite à une paralysie respiratoire centrale et périphérique ou, moins fréquemment, suite à une décompensation cardiaque. Si de nombreux dispostifs transdermiques (emplâtres, patches) de NiQuitin/NiQuitin Clear ont été utilisés simultanément, leurs effets toxiques systémiques peuvent se manifester sous forme de phénomènes d'intoxication aiguë à la nicotine.
Traitement du surdosage.
Oter le(s) dispositif(s) transdermique(s) de NiQuitin/NiQuitin Clear. Comme on ne dispose pas encore d'une expérience suffisante concernant le surdosage de nicotine transdermique, on recommande de prendre les mêmes mesures qu'en cas d'intoxication aiguë à la nicotine.
En cas d'intoxication grave à la nicotine entraînant une paralysie respiratoire, il est nécessaire de ventiler mécaniquement le patient. En cas d'hypotension et/ou de collapsus cardio-vasculaire, on prendra les mesures urgentes qui s'imposent.

Conservation:
La date de péremption est mentionnée sur l'emballage après les lettres EX. Elle est composée de chiffres correspondant au mois et à l'année de péremption. La préparation est périmée le premier jour du mois indiqué.
Laisser le dispositif transdermique (emplâtre, patch) NiQuitin/NiQuitin Clear dans son emballage protecteur jusqu'au moment de son utilisation.
Conserver à température ambiante (15 - 25° C).
Conserver hors de la portée et de la vue des enfants.

Mode de délivrance:
Délivrance libre.

Dernière mise à jour de la notice:

08.2007.

Prix:

Nom	Forme	CNK	Prix	Rb	Type
NIQUITIN	14 PATCH 14MG	1415-447	€ 39.64	D	Original
NIQUITIN	14 PATCH 21MG	1415-470	€ 39.64	D	Original
NIQUITIN	14 PATCH 7MG	1415-413	€ 39.64	D	Original
NIQUITIN CLEAR	21 PATCH 14MG	2241-180	€ 49.95	D	Original
NIQUITIN CLEAR	7 PATCH 14MG	1664-200	€ 24.76	D	Original
NIQUITIN CLEAR	21 PATCH 21MG	2241-198	€ 49.95	D	Original
NIQUITIN CLEAR	7 PATCH 21MG	1664-226	€ 24.76	D	Original
NIQUITIN CLEAR	7 PATCH 7MG	1664-234	€ 24.76	D	Original